

10/501525

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL  
(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 06 FEB 2004



|  |   |  |
|--|---|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire  | <b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416) |  |
| Demande internationale No.<br>PCT/FR 03/00157  | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>17.01.2003   | Date de priorité (jour/mois/année)<br>18.01.2002 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB<br>C12N5/06 |   |  |
| Déposant<br>GENFIT et al.  |   |  |

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

|  |  |
|--|--|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale<br>04.08.2003  | Date d'achèvement du présent rapport<br>04.02.2004   |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international<br> Office européen des brevets - Gitschiner Str. 103<br>D-10958 Berlin<br>Tél. +49 30 25901 - 0<br>Fax: +49 30 25901 - 840 | Fonctionnaire autorisé<br>Mateo Rosell, A.M.<br>N° de téléphone +49 30 25901-319  |

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))* :

**Description, Pages**

1-41                                   telles qu'initialement déposées

**Revendications, No.**

1-42                                   telles qu'initialement déposées

**Dessins, Feuilles**

1/4-4/4                               telles qu'initialement déposées

**Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages :**

1-7, , telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,   pages :
- ☐ des revendications,   nos :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/00157

☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

|  |      |                |                            |
|--|------|----------------|----------------------------|
| 1. Déclaration                         |      |                |                            |
| Nouveauté                              | Oui: | Revendications | 1-42                       |
|  | Non: | Revendications |                            |
| Activité inventive                     | Oui: | Revendications | 1-14,17,18,23-26,36,37,42  |
|  | Non: | Revendications | 15,16,19-22,27-35,38,39-41 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-42                       |
|  | Non: | Revendications |                            |

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Concernant le point I**

Base de l'opinion

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: Chawla et al., 1993. JBC, 268(22): 16265-16269.
- D2: Gervois et al., 1999. Mol. Endo, 13(3): 400-409.
- D3: Austin et al., 1998. Cell Growth & Dif., 9: 267-276.
- D4: Fontaine et al., 2003. JBC, 278(39): 37672-37680.

Le D4 n'a pas été cité dans le rapport de recherche international.

**Concernant le point V**

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

**Activité inventive**

La différenciation adipocytaire est un processus complexe, régulé de manière coordonnée par un réseau de plusieurs facteurs de transcription qui induisent l'expression du PPAR GAMMA, qui est le coordinateur principal de cette différenciation adipocytaire (voir description, page 2, lignes 13-22).

Il a été montré que le récepteur REV-ERB ALPHA est induit durant la différenciation adipocytaire et que cette induction est due à un mécanisme de transcription (voir D1, abrégée, page 16266, colonne de gauche, 5ème alinéa - page 16268, colonne de droite, 1ère alinéa; figures 1-3).

D'autre part, dans les cellules hépatiques HepG2, la transcription de REV-ERB ALPHA (voir D2, page 401- colonne de droite, première alinéa - page 403, colonne de gauche, dernière alinéa; figure 1) est augmentée par le PPAR ALPHA qui se lie sur le site REV-DR2 de REV-ERB ALPHA. Des cellules HepG2 ont été transfectées avec une construction comportant un gène rapporteur et un fragment du

promoteur REV-ERB ALPHA en présence d'un vecteur qui permet l'expression du PPAR ALPHA et on a testé l'induction de la transcription du gène REV-ERB ALPHA par les fibrates (voir figure 2)

Finalement, la transfection des cellules pré-adipocytaires 3T3-L1 avec un vecteur d'expression de REV-ERB ALPHA a été décrite dans **D3** (voir page 271, colonne de gauche, dernière alinéa - page 272, colonne de gauche, troisième alinéa, figure 7 et 8; page 275, colonne de gauche 2ème alinéa).

Compte tenu des points ci-dessus, combiner l'ensemble des caractéristiques exposées dans les revendications 15,16,19-22, 27-35,38,39-41 avec les enseignements des documents **D1-D3** relève d'une démarche technique normale pour la personne du métier:

La méthode des revendications 15 et 16 diffère de celle décrite dans **D2** (voir figure 2 et page 402, colonne de gauche - page 403, colonne de gauche) par l'utilisation d'un vecteur comportant le PPAR GAMMA et des cellules HepG2. Compte tenu que PPAR ALPHA et PPAR GAMMA partagent certain gènes comme cible, l'homme du métier aurait été incité à rechercher si le récepteur PPAR GAMMA se lie aussi sur le site REV-ERB2 de REV-ERB ALPHA pour obtenir les mêmes résultats que l'invention.

Les cellules pré-adipocytaires 3T3-L1 décrites dans **D3** diffèrent de celles des revendications 19-22, 27-35,38,39-41 par les séquences d'acide nucléiques introduites dans le vecteur. Etant donné qu'aucune caractéristique technique spéciale qui constitue une amélioration technique par rapport à l'état de la technique n'a été obtenue, les cellules ici proposées consistent en une solution de remplacement à un procédé d'obtention des cellules pré-adipocytaires 3T3-L1 transfectées avec REV-ERB ALPHA connu offrant les mêmes effets ou des effets similaires.

L'objet des revendications **15,16,19-22, 27-35,38,39-41** n'implique par conséquent pas d'activité inventive (article 33(3) PCT).

### **Autres remarques**

1. Les revendications 1-14, 15,16 présentes ont trait à une méthode d'identification des composés définis en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir: la capacité de ces composés de moduler la différenciation adipocytaire. Les revendications couvrent tous les méthodes présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de telles méthodes. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'un examen significatif sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir la méthode au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, l'examen n'a été effectué que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les méthodes mentionnés dans les exemples au pages 33-40, c'est-à-dire, la génération des pré-adipocytes stables, notamment les cellules 3T3-L1, infectés avec un vecteur rétroviral portant la totalité du cDNA codant pour le récepteur REV-ERB ALPHA; et l'expression de REV-ERB ALPHA sur ces lignées cellulaires, en présence de la rosiglitazone (ligand du PPAR GAMMA), mesuré par des analyses immunocytochimiques ou par Western blot.

2. Les revendications 17, 18 on trait à des composés capables de moduler la différenciation adipocytaire. Ces revendications ne satisfont pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est recherchée n'est pas clairement défini en termes structurales (c'est à dire, des agonistes ou des antagonistes du récepteur REV-ERB ALPHA). Elles ne se fondent pas sur la description, comme l'exige l'article 6 PCT, vu que leur portée est plus vaste que celle qui est justifiée par la description et les dessins. Les revendications sont spéculatives et tentent de définir cet objet par le résultat à atteindre, ce qui revient simplement à énoncer le problème fondamental que doit résoudre l'invention.

Il est à noter que dans **D4** (publication de la présente demande) les inventeurs suggèrent un rôle de REV-ERB ALPHA sur l'adipogénèse, mais les mécanismes moléculaires par lesquels REV-ERB ALPHA augmente l'adipogénèse

**RAPPORT D'EXAMEN**

Demande internationale n° PCT/FR03/00157

**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE**

---

demeurent encore inconnus (voir discussion, page 37679, colonne de droite, dernière alinéa - page 37680, colonne de gauche, 2ème alinéa).

10/50/525

PCT/FR03/00157

**Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP** (only for the purposes of the designation of the United States of America)  
*The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))  
 for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/FR 03/00157 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: .....

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

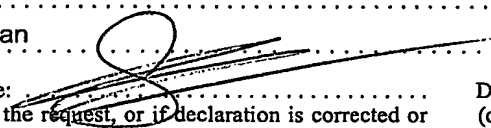
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: STAELS Bart .....

Residence: Petit Enghien, Belgium  
 (city and either US state, if applicable, or country) .....

Mailing Address: 22 rue de la Houille, 7850 Petit Enghien, Belgium .....

Citizenship: Belgian .....

Inventor's Signature:   
 (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date: 20.2.2003  
 (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: .....

Residence: .....  
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Citizenship: .....

Inventor's Signature: .....  
 (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date: .....  
 (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".